

* Departement für Innere Medizin
(Prof. P. Frick, Prof. A. Labhart, Prof. W. Siegenthaler) und
Chirurgische Klinik A der Universität Zürich (Prof. Å. Senning)
Arbeit unter Leitung von PD Dr. U. Binswanger

Australia-Antigenämie und Hepatitis nach Nierentransplantation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
MARKUS HALTINNER
von Eichberg SG

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. P. Frick

Zürich 1976

1977

Schwabe & Co • Verlag • Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0019

* Departement für Innere Medizin
(Prof. P. Frick, Prof. A. Labhart, Prof. W. Siegenthaler) und
Chirurgische Klinik A der Universität Zürich (Prof. Å. Senning)
Arbeit unter Leitung von PD Dr. U. Binswanger

Australia-Antigenämie und Hepatitis nach Nierentransplantation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
MARKUS HALTINNER
von Eichberg SG

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. P. Frick

Zürich 1976





Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
106. Jahrgang 1976, Nr. 30, Seite 1012-1015

Zusammenfassung. Die klinische Bedeutung der Australia-Antigenämie wird bei 18 nierentransplantierten Patienten untersucht. Bei $\frac{2}{3}$ fällt die Infektion in die Zeit nach der Nierenverpflanzung.

Bei 16 Fällen konnte das Hb_s-AG während 15–89 Monaten nachgewiesen werden. Entwicklung einer chronisch persistierenden Hepatitis wurde 7mal beobachtet, chronisch aggressive Hepatitiden wurden nicht gesehen. Befunde in der Literatur und klinische Konsequenzen werden diskutiert.

Summary. The clinical significance of Australia antigenemia following kidney transplant has been studied in 18 patients. In 12 of these infection occurred after kidney graft. Sixteen allograft recipients had positive tests for Hb_s-AG for 15–89 months. Development of chronic persistent hepatitis was observed in 7 cases; chronic aggressive hepatitis was not seen. Findings in the literature and the practical implications are discussed.

Die Hepatitis stellt eine häufige und gefürchtete Komplikation der chronischen Hämodialysebehandlungen dar [6, 9, 12]. Trotz Isolierung an Hepatitis erkrankter Patienten und routinemässiger, periodischer Hepatitis-B_s-Antigen-(Hb_s-AG-)Bestimmung seit dessen Entdeckung konnte das endemische, gelegentlich sogar epidemische Auftreten der Serumhepatitis (Synonym: Hepatitis B) nicht verhindert werden. Das Persistieren eines positiven Hb_s-AG-Befundes und/oder einer Hepatitis ist von Bedeutung im Hinblick auf eine allfällige Nierentransplantation. Die Neuinfektion mit Hepatitis nach erfolgter Nierenübertragung muss als Folge der Immunsuppression häufiger erwartet werden als bei einer Kontrollpopulation ohne Immunsuppression. Der Verlauf der Krankheit dürfte modifiziert sein.

Verschiedene Autoren berichteten, dass chronische Hb_s-Antigenämie bei nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen verbunden seien. Die Morbidität an Hepatitis nach Nierentrans-

plantation wird mit 7–60% angegeben. MOORE und HUME [2] fanden bei 15 von 113 Patienten 2–54 Monate nach Transplantation eine Hepatitis; 5 Patienten starben an Leberversagen. PENN et al. [10] stellten nach 88 Nierentransplantationen 4 massive Lebernekrosen sowie 1 posthepatitische Leberzirrhose fest. Auf eine neuere Arbeit von ARONOFF et al. 1973 [1] sei etwas näher eingegangen: Während eines Zeitraumes von 7 Jahren erkrankten 18 von 125 nierentransplantierten Patienten an Hepatitis. Es fanden sich folgende Verlaufsformen: 2 akute Lebernekrosen, 8 chronisch aggressive Hepatitiden, 5 chronisch persistierende Hepatitiden, 1 akute cholestatische Hepatitis. Von diesen 18 Patienten waren 12 Hb_s-AG-positiv. Bei 39 Patienten, die unauffällige Leberfunktionsproben zeigten, fand ARONOFF nur in einem Fall ein positives Hb_s-AG.

Andere Autoren berichten über gegensätzliche Ergebnisse. SATYA, CHATTERJEE et al. 1974 [3] fanden bei 116 transplantierten Patienten 20 Hb_s-AG-Positive Probanden, 17 davon zeigten keine Leberfunktionsstörung. Es trat keine ikterische Hepatitis auf, und es wurde auch keine Leberfunktionsstörung als Todesursache gefunden. Das Hb_s-AG wurde während 0–30 Monaten nachgewiesen, im Mittel 16,5 Monate.

In der vorliegenden Arbeit wird der klinische Verlauf von Patienten unter immunsuppressiver Therapie nach Nierentransplantation bei positivem Befund des Hb_s-AG im eigenen Patientengut beschrieben.

Patienten und Methodik

Nierentransplantationen werden am Kantonsspital Zürich seit Ende 1964 durchgeführt; die Gesamtzahl beträgt über 300 Organübertragungen. Routinemässige Hb_s-AG-Bestimmungen bei allen dialysierten und transplantierten Patienten erfolgten seit Beginn des Jahres 1972 durch Überwanderungselektrophorese (Elektroimmunodiffusion), die dann ab Januar 1973 durch die wesentlich empfindlichere Radioimmunassay-Methode ergänzt wurde.

Bei allen Hb_s-AG-positiven Patienten wurden routinemässig folgende Leberfunktionsindizes kontrolliert: Bilirubin, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Cholinesterase, LDH, LAP. Zur immunsuppressiven Therapie wurde Prednison und Imurel verschrieben, wobei die Dosierung bei positivem Hb_s-AG nicht reduziert wurde. Sie betrug 100–200 mg Imurel und 10 mg Prednison täglich.

In die vorliegende Untersuchung wurden 18 Patienten einbezogen. Als Auswahlkriterien galten die positive Hb_s-Antigenämie (Überwanderungselektrophorese) in mindestens einer Bestimmung sowie regelmässige, mindestens halbjährliche Bestimmung des Hb_s-AG über 2½ Jahre.

Resultate

Eine Übersicht bezüglich Grundleiden der Patienten, Dialysedauer von Transplantation, Verhalten der Hb_s-Antigenämie und Krankheitsverlauf vermittelt Tabelle 1.

Bei 12 von 18 Patienten fällt das erstmalige Auftreten des Hb_s in die Zeit nach der Nierentransplantation; bei 6 Patienten hat die Infektion möglicherweise bereits während der Hämodialysebehandlung stattgefunden.

1. *Klinische Befunde und Verlauf.* – 2 manifesten akuten Hepatitiden stehen 9 anikterische und 7 kli-

Tabelle 1. Dialysedauer, Transplantationsdaten, Operationsindikation, Hb_sAG-Persistenz und Verlauf

Patienten	Dialysebeginn	Datum der Transplantation	Auftreten der Hb _s AG	Grundleiden	AuAg-Persistenz (Monate)	Dauer der Fermentabnormalität (Monate)	Klinische Diagnose	Verlauf, Übergang in
1 A. M. 1940	—	1. 66	7. 72 (I)	chronische Pyelonephritis mit Hydro-nephrose	89*	30*	akute ikterische Hepatitis	chronisch persistierende Hepatitis B
2 A. A. 1950	3. 71	1. 72	6. 72	hämolytisch-urämisches Syndrom	2	14	akute ikterische Hepatitis	Heilung
3 F. W. 1947	5. 69	3. 70	7. 72	chronisch interstielle Nephritis	23*	30*	anikterische Hepatitis	chronisch persistierende Hepatitis B
4 L. E. 1939	2. 69	12. 69	2. 73	kongenitale Hydronephrose	15*	8*	anikterische Hepatitis	chronisch persistierende Hepatitis B
5 S. V. 1930	69	5. 72	1. 73	Zystennieren bds.	17*	19*	anikterische Hepatitis	chronisch persistierende Hepatitis B
6 M. P. 1942	2. 68	6. 68	7. 72 (I)	chronische Glomerulonephritis	60*	18*	anikterische Hepatitis	chronisch persistierende Hepatitis B
7 D. W. 1935	71	6. 72	1. 73	glomerulonephritische Schrumpfnieren	2	19*	anikterische Hepatitis	chronisch persistierende Hepatitis B
8 Z. M. 1950	12. 70	11. 71	1. 73	chronische Pyelonephritis	2	12*	anikterische Hepatitis	chronisch persistierende Hepatitis B
9 G. A. 1940	11. 70	4. 73	1. 72	Hydronephrose re., Schrumpfniere li.	41*	5	anikterische Hepatitis	klinisch-biochemisch o. B.
10 B. E. 1913	9. 70	3. 72	9. 72	Zystennieren bds.	25*	2	anikterische Hepatitis	klinisch-biochemisch o. B.
11 M. H. 1926	3. 71	9. 71	6. 72	chronische intrakapilläre Glomerulonephritis	24*	21	anikterische Hepatitis	klinisch-biochemisch o. B.
12 W. B. 1950	5. 71	4. 72	10. 72 (I)	chronische Glomerulonephritis	28*		klinisch-biochemisch o. B.	
13 M. R. 1927	6. 66	10. 66	7. 72 (I)	chronische Pyelonephritis	40*		klinisch-biochemisch o. B.	
14 S. H. 1931	12. 68	5. 70	10. 72 (I)	chronische Glomerulonephritis	20*		klinisch-biochemisch o. B.	
15 G. M. 1928	7. 66	6. 67	11. 72 (I)	pyelonephritische Schrumpfnieren	30*		klinisch-biochemisch o. B.	
16 K. A. 1948	1. 67	10. 67	4. 73	chronische Niereninsuffizienz	4		klinisch-biochemisch o. B.	
17 S. J. 1921	3. 68	6. 68	3. 73	chronische Glomerulonephritis	2		klinisch-biochemisch o. B.	
18 K. M. 1928	12. 70	9. 71	3. 73	chronische Glomerulonephritis, Nieren-tuberkulose li.	2		klinisch-biochemisch o. B.	

* Fortbestand des pathologischen Befundes nach Abschluss der Untersuchung.

** Leberbiopsie zur Sicherung der klinischen Diagnose durchgeführt.

(I) Bereits erste durchgeführte Untersuchung positiv.

nisch und biochemisch stumme Infektionen gegenüber. Nach manifester Hepatitis wird einmal Übergang in chronisch persistierende Hepatitis, einmal Heilung beobachtet. Von den 9 anikterischen Fällen gehen 6 in eine chronisch persistierende Hepatitis über.

2. *Hb_s-Antigenämie und Verlauf.* – Eine dauernde, d.h. über 1 Jahr nachweisbare Hb_s-Antigenämie wurde bei 12 Patienten beobachtet; 5 zeigten schliesslich den Befund einer chronisch persistierenden Hepatitis. 6 Patienten waren nur temporär Hb_s-AG-positiv; von ihnen wiesen 2 bei Abschluss der Beobachtungszeit eine chronisch persistierende Hepatitis auf. Nach weniger als 10malig positivem Hb_s-AG im Blut wurden bei 12 Patienten 5 chronisch persistierende Hepatiden gesehen, nach mehr als 10mal positivem Hb_s-AG-Befund bei 6 Patienten 2 Fälle von chronisch persistierender Hepatitis.

3. *Beziehung zwischen Hb_s-Antigenämie und Erhöhung der Leberenzyme im Serum.* – Leberspezifische chemische Veränderungen und ihre Beziehung zur Hb_s-Antigenämie sind in Tabelle 2 festgehalten. Eine Relation zwischen vorübergehender oder persistierender Hb_s-Antigenämie und der Serumchemie kann nicht festgestellt werden. Die Dauer der Fermentabnormalität korreliert nicht mit der Dauer des Nachweises des Hb_s.

Tabelle 2. Veränderung der Leberwerte in bezug auf die Hb_s-AG-Persistenz

Serumchemie	Hb _s -AG persistierend	Hb _s -AG transitorisch	Total
Unauffällig	4	3	7
Persistierend abnorme Leberwerte	4*	2	6
Vorübergehend abnorme Leberwerte	4	1**	5

* 1 Fall mit akuter ikterischer Hepatitis

** akute ikterische Hepatitis

4. *Erhöhte Leberenzyme im Serum und Verlauf.* – 11 von 18 Patienten wiesen erhöhte Leberenzyme auf, welche sich bei 4 Fällen normalisierten. Bei persistierend erhöhten Fermenten wurde bei 7 Fällen biotisch eine chronisch persistierende Hepatitis gefunden. 7 Patienten zeigten niemals Fermentabnormalitäten; eine histologische Kontrolle wurde bei dieser Gruppe nicht vorgenommen.

5. *Histologische Untersuchungen von Leberbiopsien* wurden bei 6 Patienten mit langdauernder Erhöhung der leberspezifischen Enzyme und klinischem Verdacht auf eine Leberschädigung durchgeführt. In allen Fällen wurde die histologische Diagnose «chronisch persistierende Hepatitis» gestellt.

Diskussion

Bei 12 von 18 Patienten mit Status nach Nierenallotransplantation und positivem Hb_s fällt die Infektion in die Zeit nach der Nierenverpflanzung. In 9 Fällen war das Hb_s anhaltend positiv. Die Häufigkeit der Erkrankung – 12 Patienten von über 300 Transplantierten mit sicherer Infektion nach der Organübertragung – ist deutlich höher als in der Normalbevölkerung mit 0,5% [12]. Unter Berücksichtigung auch der übrigen Patienten, welche möglicherweise bereits während der Dialysebehandlung erkrankten, findet sich bei 12 von 18 Patienten ein persistierendes Hb_s-AG im Blut. Es kann während einer Dauer von 15–89 Monaten nachgewiesen werden. Nur 6 Patienten verhalten sich annähernd wie eine Patientengruppe ohne immunsuppressive Therapie, bei welcher eine Antigenämie 6 Wochen vor bis 6 Wochen nach klinischer Erkrankung beobachtet wurde [4]. Nach anderen Autoren [7] beträgt die durchschnittliche Antigenämie 4,5 Wochen, wobei ein Persistieren des Hb_s-AG über 13 Wochen in 4,3% der Fälle beobachtet wurde. Als Ursache für das Anhalten der Hb_s-Antigenämie ist die Immunsuppression anzusprechen, finden sich doch bei anderen Krankheiten mit Immundefekten, wie dem Down-Syndrom, den Leukämien, der Lepra und bei der Urämie hohe Frequenzen von Hb_s-AG-positiven Blutbefunden [15].

Die Bedeutung der Antigenämie für eine klinisch manifeste oder serumchemisch fassbare Lebererkrankung ist noch nicht klar. Bei vorübergehendem wie bei persistierendem Vorkommen des Hb_s-Antigens im Blut werden in unserem Krankengut klinisch und chemisch manifeste oder okkulte Verläufe einer Hepatitis beobachtet. Die Häufigkeit der ikterischen Hepatitis ist mit 2 von 18 Fällen mit positivem Hb_s-AG-Blutbefund gering. Vergleichsweise werden bei nicht immunsupprimierten Patienten wesentlich höhere Frequenzen von Ikterus beobachtet [5–7].

Der Langzeitverlauf der 11 klinisch oder biochemisch manifesten Hepatiden war in 7 Fällen gekennzeichnet durch Übergang in die chronisch persistierende Form. Sie war 5mal vergesellschaftet mit anhaltender Hb_s-Antigenämie. Die Häufigkeit einer chronisch persistierenden Hepatitis ist auffällig im Vergleich zu Befunden von JENS [7], welcher nur bei 2 von 253 Patienten ohne Immunsuppression den gleichen Befund erheben konnte. In dieser Serie waren indessen chronisch aggressive Hepatiden mit 8 Fällen vertreten, eine Verlaufsform, die wir in unserem Krankengut Hb_s-positiver Patienten nicht beobachteten. Die eigenen Fallzahlen sind zu klein, um einen Unterschied der Hepatitisverläufe bei langfristiger Immunsuppression nach Nierentransplantation gegenüber immunintakten Kontrollen herausarbeiten zu können. Die mitgeteilten Befunde stehen im Einklang mit anderen Autoren [3], welche nach Nierentransplantation eine langdauernde Antigenämie ohne klinische Leberstörung

beobachtet haben. Der gutartige Verlauf bei Patienten mit anhaltender Hb_s-Antigenämie bestärkt uns im praktischen Entschluss, auch Hb_s-AG-positive Patienten ins Transplantationsprogramm aufzunehmen. Als Regel wird in solchen Fällen allerdings das Vorliegen einer chronisch aggressiven Hepatitis mittels Biopsie vorgängig ausgeschlossen, ein Befund, welcher derzeit als Kontraindikation für eine Transplantation angesehen wird.

Vom epidemiologischen Standpunkt aus ist die Beobachtung wichtig, dass Nierentransplantierte häufig Träger des Hb_s-AG sind; offenbar wird dieses entweder eliminiert oder aber über lange Zeit nachgewiesen. Der andauernd positive Blutbefund verpflichtet zu entsprechenden Vorsichtsmassnahmen von seiten des Pflegepersonals und der Ärzte, welche anlässlich häufiger Kontrollen der Patienten entsprechend exponiert sind.

- 1 Aronoff A. et al.: Hepatitis with Australia antigenemia following renal transplantation. *Canad. med. Ass. J.* 108, 43-50 (1973).
- 2 Moore T. C., Hume D. M.: The period and nature of hazard in

clinical renal transplantation. I. The hazard of patients survival. *Ann. Surg.* 1, 1969 (1970).

- 3 Satya N., Chatterjee M. B. et al.: Successful renal transplantation in patients positive for hepatitis B antigen. *N. Engl. J. Med.* 290, 62 (1974).
- 4 Reed W., Lucas Z. J. et al.: Renal transplantation in patients with Australia antigenemia. *Transplantation Proc.* 3, 343 (1971).
- 5 Szmuness W. et al.: Hepatitis B infection. *J. Amer. med. Ass.* 227, 901 (1974).
- 6 Ivey K. J., Clifton J. A.: Liver disease in patients treated with chronic hemodialysis. *Gastroenterology* 59, 630 (1970).
- 7 Jens O. et al.: Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: development of chronic hepatitis. *New Engl. J. Med.* 285, 1157 (1971).
- 8 Turner G. C., Bruce White G. B.: SH antigen in haemodialysis-associated hepatitis. *Lancet* 1969/II, 121.
- 9 London W. T. et al.: An epidemic hepatitis in a chronic hemodialysis unit. Australia antigen differences in host response. *New Engl. J. Med.* 281, 571 (1969).
- 10 Penn I. et al.: Hepatic disorders in renal homograft recipients. *Curr. Top. Surg. Res.* 1, 67 (1969).
- 11 Blumberg et al.: A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann. intern. Med.* 66, 924 (1967).
- 12 Frey-Wettstein M.: Australia-Antigen und Australia-Antikörper-Träger in der gesunden Bevölkerung. *Schweiz. med. Wschr.* 102, 534 (1972).

Curriculum vitae

Am 11. September 1944 wurde ich als Bürger von Eichberg SG in meiner Heimatgemeinde geboren. Die Primar- und Sekundarschule besuchte ich in Flawil, anschliessend die Mittelschule in St. Gallen (Typ B). Das Medizinstudium absolvierte ich an der Universität Zürich, wo ich im Herbst 1971 auch das Staatsexamen ablegte. Mit dem Ausbildungsziel FMH für allgemeine Medizin arbeitete ich seither an der chirurgischen, gynäkologisch-geburtshilflichen und radiologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Baden, zur Zeit am Regionalspital für Innere Medizin Wädenswil.

